
PASIENTER MED GJENTATTE
URINVEISINFEKSJONER VED
AHUS. FORSTUDIE FOR
PLANLEGGING AV
PROBIOTIKA -
INTERVENSJONSSTUDIE.

Fagområde: Kirurgi

Forfatter: Therese Normann, kull V05
Veileder: Gunn Iren Meling

**PASIENTER MED GJENTATTE URINVEISINFEKSJONER VED AHUS. FORSTUDIE FOR
PLANLEGGING AV PROBIOTIKA-INTERVENSJONSSTUDIE.**

ABSTRACT

OBJECTIVE

Recurrent urinary tract infections (RUTI) is challenging for both the primary and secondary healthcare. We wanted to investigate who these patients are, how many they are and which symptoms they present with special emphasize on the group, at one particular hospital, with no known causative condition.

MATERIAL AND METHODS

A database-study was done on all patients in contact with the University hospital of Akershus in 2006 and with a diagnosis for urinary tract infection. Journals of totally 547 patients were carefully examined for present urinary tract infections and history of earlier infections. Only female patients were selected, due to the fact that urinary outlet problems are often the causative condition in men. Frequency of infections, age, menopause and symptoms were some of the criteria for inclusion, and know causes for infection were the main criteria for exclusion.

RESULTS

Of the 66 women with RUTI found, 63 had been referred to the out patients' urological department at Ahus in 2006. Almost half of these women were in their menopause (27/63), in this group only 7,4 % (2/27) had other diseases, as in the group of women not in their menopause 50 % (18/36) had other diseases ($p=0,0003$). Main symptoms in both groups are pain and pollakisuria. Frequency of infection is 5,9 per year (before menopause) and 6,1 per year (after menopause). 75 % (27/36) of the premenopausal women get new advices at the out patients' departments and only 48 % (13/27) of the postmenopausal.

CONCLUSIONS

These are patients who are in good health, but experience frequent infections with symptoms as voiding pain and pollakisuria. When referred to the out patients' department less the half of the postmenopausal women is put on treatment or receive new advice. It is important to address this and investigate why this is so.

PROBLEMSTILLING:

Hvor mange og hva karakteriserer pasienter med residiverende nedre urinveisinfeksjoner?

BAKGRUNN:

Urinveisinfeksjoner og bakenforliggende årsaker

Residiverende nedre urinveisinfeksjoner (RUVI) er et sykdomsbilde som er plagsomt for pasienten, kostnadskrevende for samfunnet og utfordrende for primær- og sekundærhelsetjenesten.

Pasienter med RUVI har store plager, som ofte har psykososiale konsekvenser for dem. Behandlingen er å forordne antibiotika (AB), ofte over lengre tid og med ulike preparater fra gang til gang, uten at dette forebygger nye infeksjoner. Pasientene rapporterer ofte at de føler de ikke blir tatt på alvor. På den annen side står legen ofte med ryggen mot veggen, og har få andre ting å ty til enn fornyede AB kurer. Anna-Karina Brandal skriver i sin artikkel i Tidsskriftet for den Norske Legeforening at hun som 26 år gammel og med kronisk cystitt gjennom mange år, og dermed mange legebesøk, kan telle på en hånd hvor mange leger som har utvist forståelse for hennes sykdom (1). Hun forteller om hverdager med tap av nattesøvn, aktivitetsbegrensning pga smerter, urge, hyppig vannlating, og en langt liste av tiltak og restriksjoner. Hun innleder det hele med blant annet setningen; "Veit du kva ei kvinne med urinvegsinfeksjon vert kalla? Sytete." Truls E. Bjerkland Johansen skriver i sin leder, samme utgave av Tidsskriftet (2) følgende ; "Urinveisinfeksjon er en av de vanligste sykdommene i befolkningen, og betydelige helseressurser anvendes til utredning og behandling uten at det foreligger kunnskapsbaserte anbefalinger". Insidensen i Norge hos premenopausale seksuelt aktive kvinner er 0,5 til 0,7 per personår, og 20-40 % vil oppleve cystitt i løpet av livet, og tilstanden står for 3,5 % av alle kontaktårsakene i allmennpraksis (3). Av alle som får en cystitt i løpet av livet, vil 20 % få tilbakevendende infeksjoner (3). Når denne type konsultasjoner er så hyppige, og 20 % får tilbakevendende infeksjoner, hvorfor opplever Brandal at hun ikke blir tatt på alvor? Bjerkland Johansen skriver at kritikken er berettiget og at helsepersonell som urologer, allmennleger og pediatere bør samarbeide for å utarbeide norske retningslinjer for utredning og behandling. Risikofaktorer for RUVI er å ha hatt første UVI i ung alder, familieanamnese som oppgir at mor har hatt tilsvarende, samleie samt bruk av spermdrepende krem (4). RUVI behandling ofte og tradisjonelt med antibiotika, uavhengig av ev. bakenforliggende anatomiske (ureterstenose, prostatahyperplasi, doble nyreanlegg etc.) eller fysiologiske abnormaliteter (f eks nyrestein) (4).

Urinveisinfeksjoner, HLA-A3 og sammenhengen RUVI og kreft

Forskning viser at vertsfaktorer spiller inn for utvikling av urinveisinfeksjoner (5) og at HLA kan være en av disse (6). Kartlegging av HLA-A3 hos disse kvinnene lar seg ikke gjøre i forbindelse med denne studien, men det ville kunne være interessant i videre forskning, da forskningsresultater viser sprikende resultater. Schaeffer et al (6) mener at et HLA A3 er signifikant assosiert med økt risiko for RUVI. Dette ble funnet hos 34 % av pasientene og dette funnet var hyppigere enn hos kontrollgruppen. Hopkins et al (7) mener derimot at man ikke finner økt risiko for residiverende urinveisinfeksjoner ved ulike HLA, ABO og Lewis phenotype i sin studie av 99 pasienter. Utredning, oppfølging og behandling av pasienter med RUVI er viktig, da forskning viser at kronisk inflammasjon gir økt risiko for blærecancer (8). Risikofaktorer for blærecancer antar man å være sigarettøyking,

kronisk blærebetennelse, eksponering av beta - naphthylamine, og å ha schistosomiasis i blæren(8). Denne type cancer har høyere dødelighet enn nyrecancer. Det kliniske bildet avhenger av tumors histologi, differensiering og dybde av invasjon. Uroteliale carcinomer inndeles i papillære carcinomer (Ta), invasive papillære carcinomer (T1-4), flate noninvasive (Tis) og flate invasive carcinomer (T1-4).

Kantor et al (9) finner økt risiko for blærecancer hos pasienter som oppgir tre eller flere infeksjoner i året (RR=2,0). Det samme finner også Kjaer et al (10). Jiang et al (11) finner på den annen side ingen økt risiko.

Fokus for studien

Høsten 2008 startet inklusjonen i en intervensjonsstudie med melkesyrebakterietilskudd til kvinner med gjentatte UVI uten kjent predisposisjon ved Akershus Universitetssykehus (Ahus). Denne forstudien ble gjort for å vurdere antall pasienter man kan forvente henvist til sykehus, og for å evaluere pasientkarakteristika hos pasientgruppen. Alder, tidligere sykdommer, symptomer under infeksjon, eventuelle laboratoriesvar der det foreligger og hva slags behandling er som tilbudt og eventuelle effekter. Hvem henviser kvinnene og hvor godt er symptomene dokumentert hos pasientene? Et annet viktig aspekt er hvilken avdeling kvinnene henvises til. For å finne pasientene til intervensjonsstudien og få et riktig bilde av disse må man oppsøke avdelingen flertallet av pasientene faktisk er.

METODEBESKRIVELSE:

Vi ville se på alle med en urinveisinfeksjonsdiagnose og deretter karakterisere alle pasienter uten kjent bakenforliggende årsak.

Utvelgelsen:

Vi har utført en databasestudie på alle pasienter som var i kontakt med Ahus i 2006 og som fikk som hoved- eller bidiagnose en UVI diagnose:

N139: Uspesifikk obstruktiv urinveissykdom/urinveissykdom med refluks
N300: Akutt cystitt
N301: Interstitiell cystitt (kronisk)
N302: Annen kronisk cystitt
N303: Trigonitt
N304: Strålingscystitt
N308: Annen spesifisert cystitt
N309: Uspesifisert cystitt
N390: Urinveisinfeksjon med uspesifisert lokalisasjon
N398: Andre spesifiserte forstyrrelser i urinsystemet
N399: Uspesifisert forstyrrelse i urinsystemet).

Pasientene var både inneliggende og polikliniske.

Alle henvisninger, samt journaler (innkomstjournaler, polikliniske notater, tilsynsnotater og epikriser) til pasientene som hadde hatt en urinveisinfeksjon på Ahus ble nøye gjennomgått for å finne anamnestiske opplysninger om eventuelt tidligere gjentatte urinveisinfeksjoner.

Inklusjonskriterier ved gjennomgang av journaler for inkludering i vår studie:

Kvinne med nedre urinveisinfeksjoner, anamnestisk oppgitt infeksjonshyppighet med minst 3 infeksjoner per år, eller at det oppgis at pasienten har residiverende urinveisinfeksjoner, samt sterkt og hyppig plaget. Opplysninger fra henvisende leges konklusjon om residiverende urinveisinfeksjoner tolker vi at man mener nedre urinveisinfeksjoner/cystitter, da øvre urinveisinfeksjoner poengteres. Resultater fra polikliniske undersøkelser (scopier og røntgen) er nøye gjennomgått. Funn av irritert slimhinne, ved cystoscopi, på grunn av nylig eller pågående infeksjon regnes ikke som patologi som kan forårsake gjentatte infeksjoner og pasienter med disse funnene inkluderes.

Eksklusjonskriterier ved gjennomgang av journaler for inkludering i vår studie:

Menn, fordi få av disse har dette uten kjent bakenforliggende årsak. Pasienter som ikke er henvist til poliklinikk. Kjent bakenforliggende årsak til infeksjon, eksempler på dette er påviste ureteranomalier, kjent nyrestensproblematikk, bruk av permanent og ikke permanent urinveiskateter etc. Pasienter som oppgis kun å ha hatt 2 infeksjoner siste måneden eller år ekskluderes, med mindre informasjon om at pasienten har residiverende infeksjoner.

Pasientkarakteristika:

Vi har registrert hvor pasienten er henvist fra, symptomer, antall UVI, råd fra urolog. For å skille mellom pre- og postmenopausale kvinner, lager vi et skille på 50 år.

Inklusjonskriterier:

Pasienter med RUVI uten kjent/funnet bakenforliggende årsak.

RESULTATER:

Før inklusjon:

Totalt fant man 547 pasienter som hadde vært på Ahus og blitt registrert med en urinveisinfeksjonsdiagnose i 2006. I denne gruppen var både kvinner og menn i alle aldre, inneliggende som polikliniske. Noen hadde pågående infeksjon ved innkomst eller poliklinisk time, andre fikk en infeksjon mens de var innlagt på Ahus.

Etter inklusjon

Vi fant 66 kvinner med mer enn tre infeksjoner per år. 63 var henvist til urologisk poliklinikk for utredning, behandling/råd. De tre andre var innlagt med urinveisinfeksjon på medisinsk avdeling.

Tabell 1

<u>PASIENTER HENVISES FRA</u>	<u>ANTALL</u>
	n=63
Fastlege	45 (71,4 %)
Legevakt	2 (3,1 %)
Gynekolog	1 (1,5 %)
Spesialist i indremedisin	1 (1,5 %)
Vikar for fastlege, samme legekontor	7 (11,1 %)
Andre*	7 (11,1 %)

*Henvissende lege på et annet kontor enn fastlege.

Tabell 2 **Symptomer** hos de premenopausale kvinnene beskrives hos 14 / 36, hos 18/27 av de postmenopausale.

<u>SYMPTOMER</u>	<u>PREMENOPAUSALE</u> n=14	<u>POSTMENOPAUSALE</u> n=18
Smerter	9 (64,3 %)	4 (22,2 %)
Hyppig vannlatning	10 (71,4 %)	4 (22,2 %)
Feber	3 (21,4 %)	3 (16,7 %)
Positiv urinstix**	5 (35,7 %)	9 (50,0 %)
Negativ urinstix**	Ingen informasjon	2 (11,1 %)
Positiv dyrkning	4* (28,6 %)	2* (11,1 %)
Dyrkning, svar foreligger ikke	1 (7,1 %)	Ingen informasjon
Makrohematuri	2 (14,3 %)	2 (11,1 %)
Makrohematuri, og positiv urinstix	2 (14,3 %)	Ingen informasjon

*Dyrkningssvar hos 5 pasienter er E.coli, en premenopausal kvinne har positiv dyrkning på Klebsiella

**Urinstix er undersøkt hos henvissende lege.

Generell helse til pasientene:

Dette er kvinner som i utgangspunktet har en relativ god helse, halvparten av kvinnene under 50 år er oppgitt som tidligere friske. Det er spesielt at kun 7,4 % av de postmenopausale pasientene hadde komorbiditet.. De fleste henvises fra fastlege (45/ 63) eller vikar for fastlege (7 av 63) og henvises til urologisk poliklinikk. Med utgangspunkt i henvisningene er hyppigste symptomene hos premenopausale kvinner hyppig vannlatning (10/14) og smerter (9/14). Hos de postmenopausale kvinnene er ikke disse symptomene like fremtredende, det er derimot positiv urinstix (9/18).

Tabell 3

	<u>PREMENOPAUSALE</u> n=36	<u>POSTMENOPAUSALE</u> n=27
Tidligere sykdommer	18 (50 %)	2 (7,4 %)
Tidligere frisk*	18 (50 %)	25 (92,6 %)

*Mange journaler og henvisninger skriver ikke eksplisitt ” fra tidligere frisk” etc, men vi tolker i de tilfellene sykehusjournal eller henvisning ikke inneholder informasjon om tidligere sykdommer, at pasienten er frisk.

Premenopausale kvinner hadde signifikant ofte komorbiditet enn postmenopausale (p= 0,0003, Fischer`s two tailed exact test).

Tabell 4 **Oppgitt infeksjonshyppighet:**

<u>Snitt infeksjoner per år</u>	<u>PREMENOPAUSALE</u> n= 15	<u>POSTMENOPAUSALE</u> n=7
3- 4	6 (40,0 %)	2 (28,6 %)
5-10	8 (53,3 %)	5 (71,4 %)
Mer enn 10	1 (6,7 %)	

Det er kun 22 (15 for de premenopausale og 7 for de postmenopausale) journaler som har konkret informasjon om antall infeksjoner kvinnene har. Der det oppgis 15-16 infeksjoner i løpet av 2 år, deles 16 på 2 og man får i snitt 8 infeksjoner per år. Enkelte oppgir f eks 3- 4 og 10- 15, her regnes 3-4 som 3,5 og 10- 15 som 12,5.

Snitt i infeksjonshyppighet hos premenopausale kvinner er (89/15) 5,93 med en median på 5, og hos de postmenopausale kvinnene er snittet (43/7) 6,14 og median 7.

Tabell 5 **Pågående behandling når de kommer til urologisk poliklinikk:**

	<u>PREMENOPAUSALE</u> n=36	<u>POSTMENOPAUSALE</u> n=27
Antibiotika, intermitterende	17 (47,2 %)	12 (19,1 %)
Hiprex	3 (8,3 %)	1 (1,6 %)
Hiprex og antibiotika	2 (5,6 %)	2 (3,2 %)
Furadantin	2 (5,6 %)	1 (1,6 %)
Furadantin og antibiotika	1 (2,8 %)	1 (1,6 %)

Råd fra urolog:

75 % (27/36) av de premenopausale pasientene får konkrete råd fra urolog. Hos de resterende 9 pasienter oppgis det ikke i journalen konkrete tiltak. Av de postmenopausale kvinnene er det 48 % (13/27) som får konkrete råd ($p=0,04$, Fischer's two tailed exact test).

Tabell 6

	<u>PREMENOPAUSALE</u> n=36	<u>POSTMENOPAUSALE</u> n=63
Furadantin	1 (2,8 %)	1 (1,6 %)
Hiprex	3 (8,3 %)	1 (1,6 %)
Hiprex og C-vitamin	1 (2,8 %)	
Hiprex og antibiotika	2 (5,6 %)	
Hiprex, C-vitamin og Vagifem*		1 (1,6 %)
Hiprex, C-vit. +melkesyrebakterier*		1 (1,6 %)
Vagifem*	2 (5,6 %)	1 (1,6 %)
Vagifem* og Furadantin	5 (13,9 %)	
Melkesyrebakterier*	1 (2,8 %)	
Melkeyrebakterier* og Furadantin		1 (1,6 %)
Tranebær	1 (2,8 %)	
Antibiotika profylakse	1 (2,8 %)	2 (3,2 %)
Livstilsråd**	11 (30,6 %)	5 (7,9 %)

*vagitorer, ** tømning av blære etter samleie, adekvat bruk av såpe etc.

DISKUSJON/KONKLUSJON

Resultatene baserer seg på henvisninger med ulikt innhold med tanke på antall infeksjoner, tidligere sykdommer, hvilke prøver som tas hos fastlege/legevakt, behandling som settes i gang utenfor sykehus, symptombeskrivelser i henvisning eller poliklinisk notat og funn. Resultatene må sees på bakgrunn av at flere av kildene ikke alltid inneholder informasjon om de parameterne vi undersøker.

17 av 25 premenopausale kvinner og 12 av 17 av de premenopausale får antibiotika intermitterende. Ellers er tiltakene fra fastlege Hiprex eller Furadantin. Dette er også en stor del av behandlingen urologene igangsetter eller fortsetter med etter utredning, i tillegg til eventuell østrogenbehandling og livstilsråd. Kun tre pasienter anbefales å forsøke melkesyrebakterier og en pasient får råd om å bruke tranebær. 63 kvinner henvises til poliklinikk, 40 av disse får konkrete råd i følge poliklinisk notat og kun fire pasienter får råd som "går utenfor" standardregimet med antibiotika, Hiprex og/eller Furadantin (3).

48 % (13/27) av de postmenopausale kvinnene får råd fra urolog, 75 % (27/36) av de premenopausale. Er dette fordi man ikke kan gjøre noe mer for kvinnene? Flere pasienter har forsøkt standardbehandling og hos spesialist bruker man ikke alternativer til dette i særlig grad.

Spørsmål videre er hva pasienten er forespeilet etter utredning hos urolog? Følger man de med tanke på eventuell senere kreftutvikling? Følger man pasientenes livskvalitet og om de responderer på behandlingen? Dette er noen av spørsmålene denne studien kan reise.

Videre bidrar studien til å kunne planlegge den større intervensjonsstudien med tanke på hvor man finner pasientene, hyppigheten av tilstanden, grad av komorbiditet og andelen som får langtidsprofylakse med antibiotika. Dette hjelper oss å lage et realistisk studiedesign, samt vurdere behovet for å lage studien multisentrisk.

REFERANSELISTE

- (1) Brandal AK. Inkompetanse og Inkontinens. Tidsskrift Nor Lægeforen, 2003 (17); 123: 2465.
- (2) Bjerklund-Johansen TE. Folkesykdom uten retningslinjer. Tidsskrift Nor Lægeforen 2003 (17); 123: 2410
- (3) www.legehåndboka.no. Nyrer og Urinveier; Ukomplisert cystitt.
- (4) Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents 2001 Apr;17(4):259-68.
- (5) Schaeffer AJ. Recurrent urinary tract infections in women. Pathogenesis and management. Postgrad Med 1987 Feb 15;81(3):51-8.
- (6) Schaeffer AJ, Radvany RM, Chmiel JS. Human leukocyte antigens in women with recurrent urinary tract infections. J Infect Dis 1983 Sep;148(3):604.
- (7) Hopkins WJ, Heisey DM, Lorentzen DF, Uehling DT. A comparative study of major histocompatibility complex and red blood cell antigen phenotypes as risk factors for recurrent urinary tract infections in women. J Infect Dis 1998 May;177(5):1296-301.
- (8) Castelli EC, Mendes-Junior CT, Viana de Camargo JL, Donadi EA. HLA-G polymorphism and transitional cell carcinoma of the bladder in a Brazilian population. Tissue Antigens 2008 Aug;72(2):149-57.
- (9) Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF, Jr. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. Am J Epidemiol 1984 Apr;119(4):510-5.
- (10) Kjaer SK, Knudsen JB, Sorensen BL, Moller JO. The Copenhagen case-control study of bladder cancer. V. Review of the role of urinary-tract infection. Acta Oncol 1989;28(5):631-6.
- (11) Jiang X, Castela JE, Groshen S, Cortessis VK, Shibata D, Conti DV, et al. Urinary tract infections and reduced risk of bladder cancer in Los Angeles. Br J Cancer 2009 Mar 10;100(5):834-9.